

マウス大脳皮質神経細胞産生とショウジョウバエ

神経細胞産生における相同性

(1 7 3 0 0 1 0 6)

平成 1 7 年度 ~ 平成 1 8 年度科学研究補助金 (基盤研究 (B)) 研究成果報告書

平成 1 9 年 5 月

研究代表者 玉巻伸章
熊本大学大学院医学薬学研究部
脳回路構造学

はじめに

ヒトゲノムのほぼ全容が明らかとなり、人間の遺伝子の如何に多くがショウジョウバエと共通し、進化の過程で面々と受け継がれてきたかが明らかとなった。しかし、人には脊椎が有り神経管が有るが、ショウジョウバエはこれを欠く。一見、共通した遺伝子は共通した組織構築に寄与しているとは思えなかった。では、これらの受け継がれてきた遺伝子は、ショウジョウバエと人ではどれも異なった働きに使用されるようになり、ショウジョウバエで調べられ積み上げられた各々の遺伝子の働きは、人間での各々の遺伝子の働きを占うのに役に立たないのであろうか。これまでに申請者は、マウス大脳新皮質神経上皮(一次前駆細胞:Primary progenitor)は、大脳新皮質を構築するために、二次前駆細胞(Secondary progenitor)を脳室下帯に生み出し、二次前駆細胞は三次前駆細胞(Tertiary progenitor)を生み出して、三次前駆細胞は盛んに対の錐体細胞を産生することが本研究により明らかになってきた(Wu et al. PNAS, 2005)。そこでマウス大脳皮質神経細胞産生時の細胞系譜とショウジョウバエ神経細胞産生時の細胞系譜の間で比較してみると、マウスの二次、三次前駆細胞は、ショウジョウバエの中樞神経系を作る neuroblast cell(NB)と ganglion mother cell(GMC)と酷似する挙動をとるようであった。そこで、マウスの二次、三次前駆細胞は、ショウジョウバエのNBとGMCに発現する遺伝子のマウスホモログを発現しているかどうかを single cell RT-PCR を繰り返して調べることにより、両生物間で細胞系譜の対応関係を明らかにする試みも始めた。さらに、これまでに知られているショウジョウバエの神経細胞産生の遺伝子制御をマウスに対応させることにより、マウスの中樞神経細胞の多様性を確立する分子メカニズムを明らかにしようとしている。

また文献調査で、ショウジョウバエの他のNBの細胞系譜には interneuron と prineural glia を生み出すものがあることを知り、マウスの神経細胞産生過程と対応比較して、大脳皮質 GABA 神経細胞と oligodendrocyte の関係を調べた。終脳胞の GABA 神経細胞と oligodendrocyte その全て乃至は一部は大脳基底核原基に由来し、前駆細胞を共有している可能性がある。現に幾つかの論文は、oligodendrocyte marker として使われる NG2 陽性の GABA 神経前駆細胞の存在を、免疫組織で報告しているが、まだ広く認められていない。我々は、GAD67-GFP knock-in mouse E18 胎児大脳皮質の単一 GFP 陽性細胞を顕微鏡下で採取し、single-cell RT-PCR を行った。その結果、単一 GFP 陽性神経細胞で GAD67 mRNA と CSPG2(NG2) mRNA は共存することがあることが分かった。また我々が独自に開発した single-cell microarray analysis 法を、GAD67-GFP 陽性細胞 7 つに応用したところ、CSPG2, myelin basic protein, S100beta などが優位に発現している物が見つかった。更に、PDGF receptor alpha もシグナルが強いものもあつ

た。何れも残存するのは蛋白でなく、mRNA が GABA 神経前駆細胞から検出されていることから、マウス大脳皮質では GABA 神経細胞と oligodendrocyte は近い関係にあると考えられた。

研究組織

研究代表者： 玉巻伸章 （熊本大学大学院医学薬学研究部脳回路構造学）

研究協力者： 肥後成美 （熊本大学大学院医学薬学研究部脳回路構造学）

以上 2 名

交付決定額（配分額）	金額単位 千円		
	直接経費	間接経費	合計
平成 17 年度	12,300	0	12,300
平成 18 年度	2,900	0	2,900
総計			15,200

研究発表

原著論文：

Tamamaki N. Origin of the neocortical subependymal cells speculated by Emx1 and GAD67 expression. *Chemical Sense* suppl1, i111-i112, 2005.

Xu Y, Tamamaki N, Noda T, Kimura K, Itokazu Y, Matsumoto N, Dezawa M, Ide C, Neurogenesis in the ependymal layer of the adult rat 3rd ventricle. *Exp Neurol*. 192, 251-64, 2005.

Tomioka R, Okamoto K, Furuta T, Fujiyama F, Iwasato T, Yanagawa Y, Obata K, Kaneko T, Tamamaki N, Demonstration of long-range GABAergic connections distributed throughout the mouse neocortex. *Eur J Neurosci*. 21, 1587-1600, 2005.

Acuna-Goycolea C, Tamamaki N, Yanagawa Y, Obata K, van den Pol AN, Mechanisms of neuropeptide Y, peptide YY, and pancreatic polypeptide inhibition of identified green fluorescent protein-expressing GABA neurons in the hypothalamic neuroendocrine arcuate nucleus. *J Neurosci*. 25, 7406-7419, 2005.

Osada T, Tamamaki N, Song SY, Kakazu N, Yamazaki Y, Makino H, Sasaki A, Hirayama T, Hamada S, Nave KA, Yanagimachi R, Yagi T, Developmental pluripotency of the nuclei of neurons in the cerebral cortex of juvenile mice. *J Neurosci.* 25, 8368-8374, 2005 .

Wu SX, Goebbels S, Nakamura K, Nakamura K, Kometani K, Minato N, Kaneko T, Nave KA, Tamamaki N, Pyramidal neurons of upper cortical layers generated by NEX-positive progenitor cells in the subventricular zone. *PNAS* 102, 17172-17177, 2005.

Nakamura K, Yamashita Y, Tamamaki N, Katoh H, Kaneko T, Negishi M, In vivo function of Rnd2 in the development of neocortical pyramidal neurons. *Neurosci. Res.* 54:149-153, 2006.

Watanabe K, Tamamaki N, Furuta T, Ackerman SL, Ikenaka K, Ono K, Dorsally derived netrin1 provides an inhibitory cue and elaborates the 'waiting period' for primary sensory axons in the developing spinal cord. *Development* 133:1379-1387, 2006.

Higo S, Udaka N, Tamamaki N, GABAergic long-range projection neurons found in the cat neocortex. *J. Comp. Neurol.* 503, 421-431, 2007.

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

平成 17-18 年の間： なし